

## Fast buccal tablet.

**Publication number:** JP4502318 (T)

**Publication date:** 1992-04-23

**Inventor(s):**

**Applicant(s):**

**Classification:**

**- International:** A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; (IPC1-7): A61K9/20; A61K31/135; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K37/02; A61K45/00; A61K47/26

**- European:** A61K9/00M18B

**Application number:** JP19890501287 19891128

**Priority number(s):** US19880278099 19881130

### Also published as:

EP0371466 (A1)

ZA8909070 (A)

US5073374 (A)

WO9006136 (A1)

NZ231570 (A)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 4502318 (T)

Abstract of corresponding document: **EP 0371466 (A1)**

A fast dissolving buccal tablet for administering a medicament includes the active ingredient, a lubricant and a water soluble sugar, such as sorbitol, combined such that the buccal tablet dissolves in about one minute.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

## ⑪ 公表特許公報 (A)

平4-502318

⑫ 公表 平成4年(1992)4月23日

⑬ Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	府内整理番号	審査請求 未請求
A 61 K 9/20 31/135 31/275	U	7624-4C 8413-4C 8413-4C※	予備審査請求 有 部門(区分) 3(2)

(全4頁)

⑭ 発明の名称 速効性バッカル錠

⑮ 特 願 平2-501287  
 ⑯ 出 願 平1(1989)11月28日

⑰ 訳文提出日 平3(1991)5月30日  
 ⑱ 國際出願 PCT/US89/05260

⑲ 國際公開番号 WO90/06136

⑳ 國際公開日 平2(1990)6月14日

優先権主張 ㉑ 1988年11月30日 ㉒ 米国(US) ㉓ 278,099

㉔ 発明者 マツカーティ、ジョン・エイ アメリカ合衆国フロリダ州33161、ビスケイン、ハンドレッドトウエンティファースト・ストリート 630 ノース・イースト

㉕ 出願人 シエリング・コーポレーション アメリカ合衆国ニュージャージー州07033、ケニルワース、ギャロツピング・ヒル・ロード 2000

㉖ 代理人 弁理士 湯浅 勝三 外6名

㉗ 指定国 A T(広域特許), A U, B B, B E(広域特許), B F(広域特許), B G, B J(広域特許), B R, C F(広域特許), C G(広域特許), C H(広域特許), C M(広域特許), D E(広域特許), D K, E S(広域特許), F I, F R(広域特許), G A(広域特許), G B(広域特許), H U, I T(広域特許), J P, K P, K R, L K, L U(広域特許), M C, M G, M L(広域特許), M R(広域特許), M W, N L(広域特許), N O, R O, S D, S E(広域特許), S N(広域特許), S U, T D(広域特許), T G(広域特許)

最終頁に続く

## 請求の範囲

1. 水溶性賦形剤を含む医薬用バッカル錠。
2. バッカル錠の該水溶性賦形剤がソルビトールである請求項1記載の医薬用バッカル錠。
3. 医薬上許容しうる潤滑剤をさらに含む、請求項1若しくは2のいずれかに記載の医薬用バッカル錠。
4. 該潤滑剤がステアリン酸マグネシウム若しくはドデシル硫酸ナトリウムから選択される、請求項3記載の医薬用バッカル錠。
5. 該潤滑剤がドデシル硫酸ナトリウムである、請求項1、2若しくは4のいずれかに記載の医薬用バッカル錠。
6. 活性成分としてさらにエストロゲン、プロゲスチン、甲状腺ホルモン、鎮痛剤、エルゴタミン誘導体、プロモクリプチン、pH感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソスチグミン、スコボラミン、ベラバミール若しくはガロバミールを含む、請求項1、2若しくは4記載の医薬用バッカル錠。
7. 活性成分と水溶性賦形剤を混合することを含む、医薬用バッカル錠の製造方法。
8. 該水溶性賦形剤がソルビトールである、請求項7記載の方針。
9. 医薬上許容しうる潤滑剤をさらに混合することを含む、請求項7若しくは8のいずれかに記載の方法。
10. 医薬上許容しうる潤滑剤がステアリン酸マグネシウム若しくはドデシル硫酸ナトリウムである、請求項9記載の方法。
11. 該活性成分がエストロゲン、エルゴタミン誘導体、プロモクリプチン、pH感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソスチグミン、スコボラミン、ベラバミール若しくはガロバミールである、請求項7、8若しくは10のいずれかに記載の方針。
12. 実質的に上に述べられている医薬用バッカル組成物。
13. 実質的に上に述べられている医薬用バッカル組成物を製造する方法。

## 明細書

## 速効性バッカル錠

## 発明の概要

本発明は、ソルビトールを必須成分とする賦形剤及び潤滑剤と組み合わせた、有効量の活性成分を含むバッカル錠に関する。本錠剤は、予期せぬような非常に迅速な薬物放出をもたらし、活性成分の非経口投与に匹敵する血中濃度を与える。

## 発明の背景

本出願は、活性成分のバッカル投与用の錠剤に関する。他の非注射(経口投与)方式による投与で低いバイオアベイラビリティーしか示さない活性成分については(投与対象者の頬内の痛みの中への)バッカル投与は特に有用である。このアベイラビリティーの低さは、腸管を通過する際の溶解度の低さや肝臓による分解あるいは胆による分解、若しくは胃腸管から吸収された後の肝臓による初期通過分解が原因と考えることができる。このような薬物の例には、エストロゲン、例えばエストラジオール並びにその塩、及びそのパレレート、シビオネット若しくはプロビオネットの形の誘導体、プロゲステロン及び関連化合物等のプロゲスチン、アンドロゲン及び蛋白同化ステロイド等のステロイド類; プロテラノール; 甲状腺ホルモン; モルヒネ及びモルヒネ誘導体、フェンタニル及びスルフェンタニル等の鎮痛剤; エルゴタミン誘導体(片頭痛治療用); プロモクリプチン(ハイキシン治療用); インシュリン及びACTH等のpH感受性ペプチド及び小分子量蛋白; フィソスチグミン; スコボラミン; ベラバミール; 及びガロバミールがある。良好な経口バイオアベイラビリティーを持つ化合物をバッカル投与することも可能であるが、通常そのような薬物は便宜上経口投与される。

エストラジオールのバッカル投与は非常に早い血中濃度ピークをもたらし、濃度はその後ゆっくりと低下する。これは体内におけるエストラジオールの自然な発現をなぞるものであり、それゆえに比較的一定な血中レベルをもたらす経皮投与よりも改善されている。エストラジオール等のエストロゲンの経口投与は、活

## 特表平4-502318(2)

性成分が胃腸管から吸収された後直ちに肝臓で分解されるために実用的ではない。

殆どのバッカル筋方は、活性成分を持続的に放出させ、それにより吸収形態の崩壊による活性成分の飲み下しを防ぐように設計されている。他のバッカル筋方には、バッカル筋の崩壊を早めるように崩壊剤を使用するものがある。そのような崩壊剤には、コーンプラム及びストゥーパック (Kornblum and Stoops)、ジャーナルオブファーマシーティカルサイエンス (J. Pharm. Sciences), 62巻、第43-49頁、1973年；米国特許第 1,880,171号；カーン及びルーク (Khan and Cooke)、マニュファクチャリングケミストアンドエアゾールニュース (Mfg. Chemist & Aerosol News), 1976年1月；及びカーン及びルーク (Khan and Cooke)、ジャーナルオブファーマシーティクスアンドファーマコロジ (J. Pharm. Pharmac.), 28巻、第 633-636頁、1976年に開示されているように、ポリビニルポリロイドン、デンブン、アルギン酸、ホルムアルデヒド、カルボキシメチルセルロースカルシウム、グリコール酸ナトリウムデンブン、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムがある。

本出版人は、活性成分をバッカル筋島を通じて予期せぬほど迅速に放出する速効性バッカル筋方を発見した。バッカル筋方からのこのような迅速な放出は、血中レベルの急速な上昇をなし遂げるための大用量の放出に役立つ。さらに予期せぬことに、既バッカル筋からの薬物の迅速な放出は、他のバッカル筋において患者が吸収形態のまま飲み下すのを防ぐために必要な接着剤を不需要にする。そのような接着剤含有性バッカル筋は、例えば、米国特許第 4,755,386号、米国特許第 4,058,686号、米国特許第 4,292,298号、及び米国特許第 4,226,848号に開示されている。

### 発明の詳細な説明

本急速溶解性バッカル筋方は以下の3成分を必須成分として含むことができる：バッカル筋吸収可能な活性成分（糖）、医療上許容しうる崩壊剤、及び直接圧縮可能な可溶性賦用試験剤。

該可溶性試験剤は通常、スクロース若しくはラクトース等の糖である。好ましい糖はソルビトール、特に約90ないし98パーセントの範囲の量のソルビトール N

重量%	成分	量
0.2	エストラジオール、USP	2.0 g
98.8	ソルビトール N.P.	988.0 g
1.0	ドデシル硫酸ナトリウム	10.0 g
100.0		

約1000 PSIの圧縮圧を用いて、約0.05 g/粒の重量の錠剤を製造する。本バッカル筋から約20,000錠が得られ、これらは投与時には約1分以内に崩壊する。該錠剤の直径は約1/4インチである。

### 実施例2

先の実施例1に述べた方法を用いて、下記の表1に記載する試験剤を用いてバッカル筋を製造する。各打設操作は、500、1000若しくは2000 psiの圧縮圧で適宜行う。インピトロ崩壊試験の結果では、各筋方から約1分以内に溶解するバッカル筋が製造されることが示されている。下記のソルビトールの量は、活性成分が追加できるように減らされねばならない。例えば、エストラジオールの通常量は0.2重量%であるため、ソルビトールの量は0.2%減らされることになろう。例えばスコポラミン等の異なる活性成分を用いる場合、ソルビトールの含有量はそれに応じて減らされる。

表1			
ソルビトール N.P. (% W/W)	重量		
	ステアリン酸 (% W/W)	ドデシル硫酸 (% W/W)	ナトリウム (% W/W)
98.0	0	2.0	
97.0	0	3.0	
96.8	0.2	1.0	
97.8	0.2	2.0	
96.8	0.2	3.0	
88.5	0.5	1.0	

N.P. 及びN又はスプレードライドソルビトールである。該可溶性試験剤には、強水性活性用のビヒクルも含まれる。このようなビヒクルには高溫付近で触解する固体及び界面活性剤がある。この考え方は、界面活性剤中のミセル可溶化により、あるいは該可溶性高物をその中に含んだ、体温付近で液化する固体を有することにより、若しくはそのような界面活性剤及び固体を組み合わせて用いることのいずれかにより、不溶性薬物の溶解性を改善するためにこれらのビヒクルを用いるというものである。適当な界面活性剤にはブルコニック、トゥイーン系、ラウリル硫酸ナトリウム等があり、適当な液化固体には種々のポリエチレングリコール、低融点グリセリド（好ましくは約25ないし45°Cの融点を持つ）及び種々の座標剤があり、これらは当著者に周知である。

本速効性バッカル筋方に使用される崩壊剤は、ステアリン酸マグネシウム若しくはドデシル硫酸ナトリウム等の通常のいずれの崩壊剤でもよい。一般に、該崩壊剤は水溶性であることが望ましい。そこで、好ましい崩壊剤は約1ないし3パーセントの範囲の量のドデシル硫酸ナトリウムである。

本発明において有用な活性成分としては発明の背景で述べたものがある。含有量は、所定の治療に対して求められる用量に応じて異なってよい。活性成分としてエストラジオールを用いる場合は、1錠当たり約50マイログラムないし約2ミリグラムの範囲の量で用いる。

本発明の筋方は、單に成分を合わせて混合し、該混合物を必要量ずつ成形用に圧縮することにより製造することができる。望ましい量的的要則は約4分の1インチ (0.635 cm) の直径と約0.05インチ (0.127 cm) の厚みを持ち、投与時には約30秒ないし約5分、好ましくは約1分以内に崩壊するようなものである。

本発明を、以下の非限定例により具体的に説明する。

### 実施例1

以下の成分を増強バー付V型ブレンダーを用いて攪拌し、約5ないし10分間混合する。

### 実施例3

下記の表2に示す試験剤を含有する筋方により、先の実施例中のソルビトール N.P. をスプレードライドソルビトールに代えて実施例1の方法を使用し、約1分以内に活性成分を放出するバッカル筋を製造する。

スプレードライド ソルビトール (% W/W)	表2	
	ステアリン酸 (% W/W)	ドデシル硫酸 (% W/W)
96.8	0.2	3.0
97.5	0.5	2.0

上記の筋方及び崩壊データに基づけば、ここに述べた速効性バッカル筋はバッカル筋吸収可能な活性成分を約1分以内にそのような治療が必要な患者に対して放出するであろう。

ここに述べた発明に従って活性成分を投与するには、速効性バッカル筋を口腔内の頬の裏みに入れて溶解させるだけでよい。薬物は溶解後、全身に放出される。

薬物のこのような迅速な放出は、作用の迅速な開始が求められる場合に特に重要である。例えば、乗り物酔いによる不快感を和らげるためのスコポラミンの迅速な投与は好ましい適用の1つである。同様にエストラジオールの迅速な放出は、得られる薬物動態が自然に起こる女性ホルモンの放出と併せて模倣するという点において重要である。

本発明の詳細な説明及び幾つかの好ましい選択を上に示したが、本発明はそれらに限定されるものではなく、むしろ以下の請求の範囲に定義される。

補正書の翻訳文提出書  
(特許法第184条の8)

平成3年5月30日

特許庁長官 植松 敏 殿

1. 特許出願の表示

通

PCT/US89/05260

2. 発明の名称

速効性バッカル錠

3. 特許出願人

住所 アメリカ合衆国ニュージャージー州07033,  
ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード 2000  
名称 シェリング・コーポレーション

4. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル 206区  
電話 (3270) 6641-0646  
氏名 (2770) 弁理士湯浅恭三

5. 補正書の提出日

平成3年2月28日

6.添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1通



国際調査報告		
International Application No. PCT/US 89/05260		
I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) According to International Patent Classification (IPC) as in both National Classifications and IPC. Int.Cl. 5 A61K7/26 ; A61K9/20		
II. PATENTS SEARCHED <i>Mentioned documents searched other than those mentioned in the European Patent Document are indicated in the Patent Search.</i>		
Int.Cl. 5 A61K		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>1)</sup> Category <sup>2)</sup> Circumstances <sup>3)</sup> with reference, where appropriate, of the relevant passage <sup>4)</sup> Reference to Class No. <sup>5)</sup>		
X	FR-A, 2175853 (PFIZER CORP.) 26 October 1973 see the whole document	1-4, 7-10, 12, 13
A	GB-A, 2188843 (RECKITT AND COLMAN PRODUCTS LTD.) 14 October 1987 see claims	3-13
A	WO-A, 8704342 (KEY PHARMACEUTICALS INC.) 30 July 1987 see claims & US-A, 4755386	3-13
<sup>1)</sup> best documents of each document category <sup>2)</sup> A document defining the present state of the art which is not mentioned as prior art or published before or after the international application date <sup>3)</sup> Date of publication or date of priority <sup>4)</sup> Document which may have claims on priority date or which contains information relating to the subject matter of the international application and which may also contain subject matter relating to other countries <sup>5)</sup> Document referring to an earlier document, one, or more, or other documents, one, or more, or other documents, one, or more, or other documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed <sup>6)</sup> Document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
1) Date of the first composition of the International Search 26 FEBRUARY 1990	Date of filing of the International Search Report 03 APR 1990	
International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE	Signature of International Searching Authority T.K.WILLIS	

5. 該四糖がドデシル硫酸ナトリウムである、請求項4記載の医薬用バッカル錠。
6. 活性成分としてさらにエストロゲン、プロゲスチン、甲状腺ホルモン、鎮痛剤、エルゴタミン誘導体、プロモクリプチン、pH感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソステグミン、スコボラミン、ベラバミール若しくはガロバミールを含む、請求項1記載の医薬用バッカル錠。

11. 该活性成分がエストロゲン、エルゴタミン誘導体、プロモクリプチン、pH感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソステグミン、スコボラミン、ベラバミール若しくはガロバミールである、請求項7記載の方法。

国際調査報告			
US 8905260 SA 32907			
<p>This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned International search report. The numbers are as recorded in the European Patent Office EPO for as far as they are available for those patentees which are entitled to give for the purpose of information. 23/03/90</p>			
Patent Document cited for search report	Publication date	Patent Family	Publication date
FR-A-2175853	26-10-73	AU-A- 5286273 BE-A- 796360 DE-A- 2311552	05-09-74 06-09-73 13-09-73
GB-A-2188843	14-10-87	AU-A- 7141087 EP-A- 0245952 US-A- 4829056	15-10-87 19-11-87 09-05-89
WO-A-8704342	30-07-87	US-A- 4755386 AU-A- 6849887 EP-A- 0255827 JP-T- 63502187	05-07-88 14-08-87 17-02-88 23-08-88

For more details about this annex, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/93			
--	--	--	--

## 第1頁の続き

⑤Int.Cl. <sup>3</sup>	識別記号	府内整理番号
A 61 K	31/40	7475-4C
	31/46	7252-4C
	31/48	7252-4C
	31/495	7252-4C
	31/565	7252-4C
	31/57	7252-4C
	37/02	8317-4C
	45/00	8415-4C
	47/26	B 7624-4C